

Nadroparina cálcica vs. heparina sódica en el síndrome coronario agudo. Unidad de Cuidados Coronarios del hospital “Luis Vernaza”

Nadroparine calcium vs. sodic heparine in the acute coronary syndrome. Coronary Unit Care of Luis Vernaza hospital.

MEJOR TESIS DOCTORAL XXXIII PROMOCIÓN DE DOCTORES EN MEDICINA Y CIRUGÍA 2005-2006
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

Julio Matute Miranda *

Resumen

Tipo de estudio: ensayo clínico, unicéntrico, prospectivo, doble longitudinal, descriptivo, analítico, realizado en la Unidad de Cuidados Coronarios del hospital “Luis Vernaza” de Guayaquil, en pacientes con síndrome coronario agudo.

Objetivo: determinar cual de las dos heparinas es superior, tanto en mejoría clínica como en costos y efectos secundarios.

Resultados: se estudió un total de 34 pacientes; 14 con heparina sódica (grupo A) y 14 con nadroparina cálcica (grupo B), aparte de la aspirina y demás medicación antianginosa a criterio médico. La edad de presentación más frecuente en varones fue entre los 50 y 59 años, y en mujeres entre los 70 y 79 años; el grupo A tuvo una estancia hospitalaria de 29,35 días (ET 4,39) y en el grupo B de 21,24 días (ET 3,53) $p=0,160$; los gastos en el grupo B fueron el doble que en el grupo A; el grupo A tuvo sangrados leves en un 2,9%, anginas recurrentes 11,76%, infarto recurrente 2,9%, trombocitopenia 2,9%. El grupo B tuvo sangrados leves en el 8,8%, infarto recurrente en el 2,9% y angina recurrente en el 14,7%.

Conclusiones: absoluta paridad entre las dos estrategias terapéuticas; la única diferencia radica en los costos.

Palabras clave: Heparina. Nadroparina. Síndrome coronario agudo.

Summary

Type of study: clinic test, unicentric, prospective, double longitudinal, analytic and descriptive, performed in the Coronary Unit Care of Luis Vernaza Hospital of Guayaquil, with patient with acute coronary syndrome.

Objective: To establish which of two heparin is superior, as much in clinic provement as in fees and secondary effects.

Results: In the study was with 34 patients; 14 with sodic heparine (group A) and 14 with nadroparine calcium (group B), besides aspirin and any antiangina drugs of medical criteria. The age more frequently in men was between 50 to 59 years, and women between 70 to 79 years; Group A had a hospital stay of 29,35 days (ET 4,39) and group B de 21,24 days (ET 3,53) $p=0,160$; the expenses in the group B was double than group A; Group A had mild bleeding in 2,9 %, recurrent angina 11,76%, recurrent heart attack 2,9 %, thrombocytopenia 2,9%. Group B had mild bleeding in 8,8%, recurrent heart attack in 2,9% and recurrent angina in 14,7%.

Conclusion: Absolute similarity between two therapeutic strategies; the only difference is in fees.

Key Words: Heparin. Nadroparine. Coronary acute syndrome

Introducción

En este estudio se determina principalmente los días de hospitalización, los costos y también las complicaciones, las cuales se definen a continuación:

Angina recurrente, es un nuevo episodio de dolor precordial de más de cinco minutos de duración con alteraciones electrocardiográficas o dolor precordial, en un paciente dado de alta, que amerite su re-hospitalización.

Infarto de miocardio recurrente, episodio doloroso precordial acompañado de alteraciones electrocardiográficas y de aumento de las enzimas cardíacas.

La muerte es definida como cualquier muerte sin importar su causa.

Trombocitopenia, es cuando las cifras de plaquetas en sangre descienden de 150.000 células por decilitro.

Alergias, son cualquier manifestación producida por la administración de los fármacos en estudio.

Sangrados graves, son todos aquellos sangrados que ameriten más de dos transfusiones o que bajen el hematocrito más de tres puntos o sangrados oculares, cerebrales o retroperitoneales.

Sangrados leves, son aquellos que no cumplan ningún criterio de sangrado grave; son equimosis, hematomas, petequias, etc.

Planteamiento del problema

El síndrome coronario agudo constituye una patología frecuente, con una mortalidad que se encuentra entre los primeros lugares; así en Estados Unidos de Norteamérica cerca del 10% posee alguna enfermedad cardíaca y cerca del 40% de todas las muertes son debidas a ellas. En el Ecuador hasta el año 2001 según el CIE-10, el síndrome coronario agudo ocupaba el cuarto lugar en mortalidad con el 4,3%. Por tal motivo se estudiarán a las heparinas en sus dos formas, la heparina sódica y la nadroparina cálcica, ya que constituyen un pilar fundamental en el tratamiento de esta patología y porque no hay muchos estudios que comparen su eficiencia y efectos secundarios.

Objetivos

General:

- Determinar cual de las dos heparinas es superior tanto en mejoría clínica como en costos y efectos secundarios.

Específicos:

- Dar a conocer el grado de mortalidad, recurrencias de infartos y de crisis anginosas a las 48 horas, 7 días, 14 días y 30 días postratamiento.
- Determinar la frecuencia de complicaciones: hemorrágicas, alérgicas, trombocitopénicas, asociadas al uso de las heparinas.
- Establecer las diferencias en cuanto a costos.

Heparinas

Las heparinas son mucopolisacáridos que consisten en ácidos D-glucurónico y D-glucosaminas, con propiedades anticoagulantes¹². Debemos distinguir entre las heparinas no fraccionadas o tradicionales y las heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular.

Heparinas no fraccionadas: es una sustancia natural, presente en todos los vertebrados, hallándose particularmente en su hígado, pulmón e intestino. No existe heparina circulante, en condiciones normales, y su equivalente sería el sulfato de heparán (un heparinoide) que se hallaría en el endotelio, en contacto con la sangre y contribuiría a la no trombogenicidad del endotelio. Hay que señalar que la heparina no es inmunógena, no provoca la aparición de anticuerpos, cualquiera que sea su origen animal del que proceda^{12,14,18}.

La heparina no posee un peso molecular fijo; se halla formada por múltiples cadenas de pesos moleculares variables lo que le otorga una gran heterogeneidad. Pero todas las cadenas están integradas por la combinación de dos azúcares: el ácido urónico y la glucosamina. La longitud de cada cadena varía, poseyendo una media de 50 azúcares por cadena, con un peso molecular medio de 15000 daltons. La gran mayoría de cadenas poseen más de 18 azúcares. A pH fisiológico es un compuesto aniónico, con cargas negativas en los grupos carboxílicos y grupos sulfatos. Por ello se fija de forma inespecífica a numerosos compuestos biológicos y proteínas plasmáticas, provocando actividades farmacológicas sobre otros sistemas distintos de la coagulación sanguínea (metabolismo lipídico, crecimiento celular, fibrinólisis, inflamación)^{12,14,18}.

La heparina se adhiere a la antitrombina III plasmática; lo hace a través de una combinación particular de 5 azúcares sucesivos (pentasacárido); entonces se produce el efecto anticoagulante; existe una copia de esta combinación en una de

cada tres cadenas. Así las dos terceras partes de la heparina administrada carecen de efecto anticoagulante^{12,14,17}.

Para que se produzca el efecto anticoagulante es necesario que la antitrombina III neutralice la enzima coagulante activa (factor II activado o trombina, Factor X activado, Factor IX activado). Esta neutralización se realiza mediante dos mecanismos (figura 1).

Figura 1

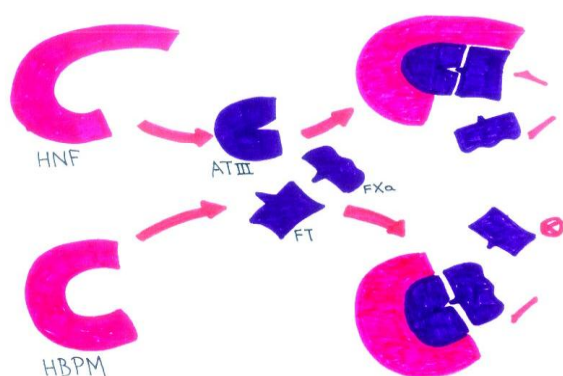


Fig.1: Mecanismo de acción de la HNF y del la HBPM sobre la trombina y factor Xa. ATIII, antitrombina; Fxa, factor X activo; T, trombina.

Fuente: Autor

1. Mecanismo de estabilización: zonas de la molécula de heparina distintas del pentasacárido se agarran a la enzima coagulante y permiten que la antitrombina III estructuralmente cambiada por el pentasacárido, se pueda unir, con el sitio activo de la enzima coagulante. En este caso la molécula debe ser lo suficientemente larga como para permitir que por un lado se agarre a la superficie del enzima y por otro a la antitrombina III^{18,37}.

2. Mecanismo de inhibición del centro activo: por neutralización mediante unión con el centro activo de la antitrombina III, que ha sufrido un cambio alostérico al fijarse el pentasacárido^{18,37}.

No todas las enzimas coagulantes necesitan la acción de los anteriores mecanismos para neutralizar su actividad coagulante. Así mientras que la trombina si precisa de los dos mecanismos, al factor X activado le es indiferente el tamaño de la molécula^{18,37}.

La heparina se dosifica en unidades internacionales, con referencia a un estándar,

variando la cantidad de miligramos en relación al número de unidades que posee. Por definición una unidad internacional es igual a una unidad antitrombina y una unidad anti Xa^{12,14,48}.

Heparina de bajo peso molecular: se producen por la despolimerización química o enzimática de las heparinas convencionales. Existe una gran proporción de cadenas que poseen 18 azúcares o sea 5400 daltons. Por debajo de esta longitud, los efectos de las heparinas cambian desde el punto de vista enzimático, como su farmacocinética. Por ello estas heparinas poseen poca acción inhibitoria de la trombina, pero en cambio conservan la acción inhibitoria sobre el Factor X activado^{12,14,18,19,48}.

Hoy día existe un estándar internacional, una unidad internacional (UI) anti Xa al que se refieren las dos heparinas según la siguiente tabla:

1 Unidad Instituto Choay (Unidades Fraxiparina) = 0.41 UI
1 mg de enoxiparina (Clexane) = 100 UI

Así se pueden asimilar las dosis a emplear de estas heparinas, en el tratamiento curativo de las trombosis venosas al usar 200 unidades/Kg peso/día. En cambio su uso, en profilaxis no puede extrapolarse, dado que las dosis y frecuencia de administración varía considerablemente entre los estudios utilizados para validar los resultados e indicaciones^{12,14}.

Existen otras heparinas de bajo peso molecular, pero de menor uso como la Dalteparina (Fragmin, Bolsol), Reviparina y Tinzaparina.

Heparinas en el síndrome coronario agudo

Las heparinas constituyen un pilar fundamental en el síndrome coronario agudo, debido a que fisiopatológicamente, este síndrome comienza por la formación de una estría grasa, la cual ya se presenta desde edades tempranas (adolescencia); esta estría es la precursora de la placa aterosclerótica^{15,18,20,49}.

Con el pasar de los años, más los factores de riesgo modificables no controlados (como la hipertensión arterial, la diabetes, las dislipidemias, el sedentarismo), conllevan al depósito de lipoproteínas, principalmente las LDL y las IDL, en la estría grasa lo que producirá una respuesta inflamatoria con quimiotaxis de monocitos los cuales se comenzarán a depositar en dicha estría

aumentándola de tamaño (figura 2); estos monocitos se transforman en macrófagos y estos a su vez fagocitan a las lipoproteínas con la formación de células espumosas; a parte del depósito de monocitos, también se producirá la migración de fibroblastos con el aumento de la síntesis de matriz colágena, con la formación de un sinnúmero de moléculas quimioatrayentes, así como factores de crecimiento^{15,20,49}.

Figura 2

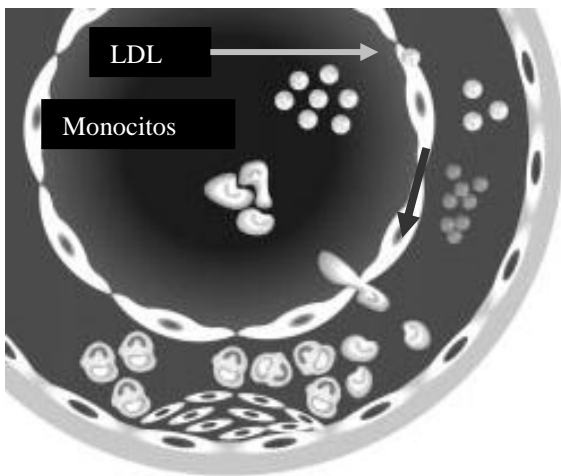


Fig. 2: Esquema que ilustra las secuencias de eventos que conducen a la formación de una placa de ateroma.

Fuente: Fundación de Santa Fé de Bogotá: Heparinas en SCA; Microsoft internet explorer; adcmecicus, 2001; modificado por el autor.

En estudios histológicos y endoscópicos se ha visto como se desarrolla la placa primero hacia la adventicia, con un punto crítico en el cual comienza a crecer hacia la luz obstruyendo el lumen arterial (figura 3). La placa aumenta de tamaño gracias a la continua migración de monocitos y células musculares lisas, la producción de matriz intracelular por estas y la acumulación de lípidos en el centro de la lesión^{15,49}.



Fig. 3: Desarrollo de la placa.

Fuente: Fundación de Santa Fé de Bogotá: Heparinas en SCA; Microsoft internet explorer; adcmecicus, 2001; modificado por el autor.

Una vez formada la placa ateromatosa, ésta continuará creciendo hasta llegar a su fragmentación, sitio que se caracteriza por un intenso fenómeno inflamatorio. Se sabe que tanto los factores mecánicos como los de la propia placa intervienen en este proceso. Las características mecánicas de la placa, son debidas a la calcificación de dicha lesión y es precisamente en la interfase tejido inflamatorio – tejido calcificado, donde ocurre la fisuración y el rompimiento^{15,20,49}.

La disminución de la proliferación de células musculares lisas, la disminución de la matriz colágena y la apoptosis de los macrófagos, contribuyen también al rompimiento de la placa^{15,49} (figura 4).

Figura 4

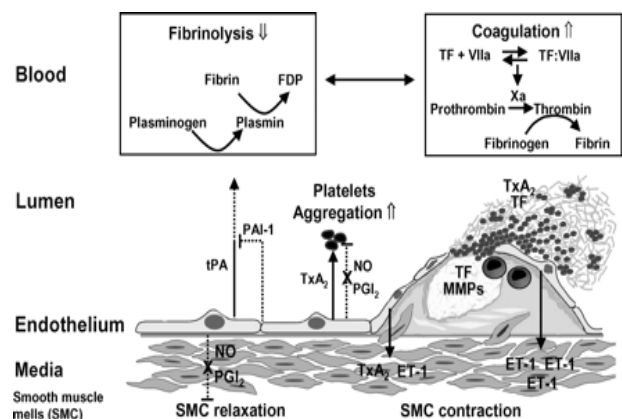


Fig. 4: Mecanismos de ruptura.

Fuente: Viles Gonzalez, Fuster, et al: Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life threatening consequences. Eur Herat Journal 25: 1197- 1207, 2004.

Esta ruptura de la placa, sumada a la producción de endotelina y de factores inhibidores de la activación de la plasmina que hacen que predomine un estado de hipercoagulabilidad y vasoconstricción, dan inicio a toda una serie de mecanismos de trombosis y fibrinólisis local, desbalance que determinará la recanalización del vaso o su oclusión completa^{15,20,49}.

La liberación de matriz colágena al torrente sanguíneo así como la disrupción del endotelio, va a producir una gran activación plaquetaria con la formación de un tapón plaquetario con la siguiente activación de los factores de coagulación y la formación de un tapón hemostático, lo que

terminará con la oclusión parcial o total de un vaso sanguíneo^{15,18,20,49}.

Es en este punto donde van a actuar los antiagregantes plaquetarios y las heparinas, para evitar la oclusión completa de un vaso sanguíneo con la consecuente isquemia del territorio afectado^{3,9,6,10,12,17,18,19,20,36,33,37,39,45,47,48,51}.

Efectos secundarios de las heparinas y contraindicaciones

Efectos secundarios de las heparinas se pueden clasificar en:^{9,18,19,20,28,33,37,39,47,48,51,53,54}

Hemorragias

La estimación de una hemorragia en un enfermo tratado con heparina varía según la experiencia personal del clínico. Por ello es difícil evaluar la literatura, aunque se considera una incidencia de hemorragia severa (fatal o que requiere prolongar la hospitalización por este motivo) entre el 2 y el 5% de enfermos tratados. Las hemorragias graves se producen intracraneales o retroperitoneales; también se presentan las musculares (atención al falso diagnóstico de trombosis venosa y tratamiento con heparina en roturas de fibras musculares, por la posibilidad de provocar un síndrome compartimental). Las hemorragias menores: hematomas en los puntos de inyección o hematurias se observan en uno de cada dos enfermos^{3,9,12,20,24,25,30,34,37,47}.

El riesgo de hemorrágica por la heparina se acrecenta en los casos siguientes^{14,34,47}:

1. Afectación del estado general.
2. Existencia de diátesis hemorrágica congénita o adquirida: hepatopatía crónica.
3. Antecedente de paro cardíaco recuperado.
4. Traumatismo o intervención quirúrgica en los dos meses precedentes.
5. Superficie corporal inferior a 2 m².
6. Anemia severa.
7. Insuficiencia renal crónica.
8. Cáncer en evolución.
9. Superar las 20000 U/m²/día.
10. Administración endovenosa a intervalos.
11. Alargamiento del tiempo de cefalina por encima del margen terapéutico.

Antídoto: si la hemorragia es leve, se disminuye la dosis de heparina o no se administra hasta que el efecto haya cesado. Si requiere una rápida

corrección se debe administrar sulfato de protamina a una dosis idéntica a la administrada en tratamiento^{14,34,53}.

Aparición de trombosis–trombocitopenia^{14,18,47,52}

En ocasiones el tratamiento heparínico puede producir una disminución de la cifra de plaquetas. Existen dos formas de presentación:

Trombopenia, que aparece durante los primeros días de tratamiento: es moderada y se corrige a pesar de continuar el tratamiento; parece menos frecuente al utilizar las heparinas de bajo peso molecular.

Trombopenia grave, que aparece cuando se instaura tratamiento heparínico por vez primera, entre los días 5 y 20 del tratamiento. La trombopenia es profunda y en lugar de producir un cuadro hemorrágico, provoca accidentes trombóticos. Si ha existido exposición previa a la heparina, el fenómeno tiene lugar a los dos o tres días de tratamiento.

Para su prevención es necesario controlar el recuento de plaquetas de forma periódica en los enfermos tratados con heparina. Este control debe realizarse de forma frecuente al menos durante el primer mes, luego puede espaciarse; pero es conveniente realizarlo durante todo el tratamiento. Si existe una reducción de la cifra de plaquetas al 50% de la dosis inicial o si desciende por debajo de 100000 plaquetas/mm³ debe detenerse el tratamiento.

En caso de necesitar un tratamiento anticoagulante debe continuarse con los orales.

Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad¹⁴

Son raras; van desde la rinitis al shock anafiláctico, pasando por reacciones cutáneas; pueden detectarse a través de test cutáneos.

Reducción de la síntesis de aldosterona¹⁴

Se observa una reducción de la síntesis de aldosterona que sólo tiene valor en enfermos diabéticos, insuficiencia renal o en tratamiento con AINES o inhibidores de enzima de conversión, en que se produce una hiperkalemia.

Este dato debe considerarse en la supresión heparínica en enfermos cardíacos.

Osteoporosis¹⁴

Con un tratamiento con heparina estándar prolongado más de 6 meses a una dosis superior de 15000 UI/día, se produce una disminución de la densidad ósea, con riesgo de fracturas espontáneas. En menos de 5% de casos aparecen este u otros accidentes clínicos (aplastamiento vertebral, fractura de costilla, dolor lumbar); existirían factores predisponentes como el embarazo, menopausia, entre otros. Con el uso de las heparinas de bajo peso molecular parece que no se produce este efecto secundario.

Alteraciones biológicas¹⁴

Se ha observado disminución, sin importancia, de la tasa de antitrombina III, así como aumento de los enzimas hepáticas, pero nunca por encima de dos veces su valor basal; tampoco posee importancia ya que al suprimir el tratamiento se recuperan los valores normales. En raros casos se ha observado la aparición de una auténtica citolisis hepática.

Hipótesis

"La nadroparina cálcica es igual de efectiva, pero con menor número de complicaciones y mayor coste económico que la heparina sódica".

Variables

Pacientes: edad, sexo, talla, peso, IMC, glicemia de ingreso, presión arterial al ingreso.

Síndrome Coronario Agudo: factores de riesgo cardiovasculares, trazado del EKG, enzimas cardíacas, TPT, depuración de creatinina, conteo plaquetario, antecedentes patológicos personales.

Tratamiento anticoagulante: heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM).

HNF: dosis administradas, periodicidad, fármacos concomitantes, pruebas de laboratorio empleadas para su control, complicaciones: hemorragias, alergias, trombocitopenias, anginas recurrentes, infartos recurrentes.

HBPM: dosis administradas, periodicidad, fármacos concomitantes, pruebas de laboratorio empleadas, complicaciones: hemorragias, alergias, trombocitopenias, anginas recurrentes, infartos recurrentes.

Metodología estadística

Tipo de estudio: ensayo clínico, unicéntrico, prospectivo, doble longitudinal, descriptivo, analítico.

Área geográfica: Unidad de Cuidados Coronarios, HLIV.

Muestra: personas que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del hospital "Luis Vernaza" con el diagnóstico de SCA.

Tiempo de estudio: nueve meses: junio 2004 a febrero 2005.

Población en estudio:

Criterios de inclusión: masculino o femenino mayor de 18 años; no embarazadas; menor de 24 horas de evolución; evidencia de enfermedad isquémica del corazón dado por al menos uno de los siguientes criterios: a) nueva depresión del segmento ST de 0.1 ms, con segmento ST elevado previo, o una onda T alterada en al menos dos unidades continuas; b) documentación previa de infarto de miocardio o procedimiento de revascularización; c) resultados de los test invasivos y no invasivos que sugieran enfermedad isquémica del corazón; d) aumento de las enzimas cardíacas sin alteraciones electrocardiográficas.

Criterios de exclusión: bloqueo de rama izquierda, persistencia del segmento ST elevado, personas con marcapasos, anginas de causa precipitante, clearance de creatinina alterados (menor de 30ml/min), con contraindicaciones para anticoagulación y trombosis pulmonar.

Medicación administrada: al grupo A se le administró heparina sódica 5000 UI IV stat y luego por infusión IV a 1000 UI por hora, durante su estancia en UCC; al grupo B se le administró una sola dosis de heparina sódica 5000 UI IV stat luego nadroparina cálcica SC a 86 UI por Kg cada 12 horas durante su estancia en UCC; todos recibieron aspirina a parte de otras medicaciones antianginosas a criterio médico.

Análisis de datos: se llevó a cabo la utilización de parámetros estadísticos descriptivos con límites en el 95% de pacientes; la p de probabilidad se la cuantificó a través del cálculo de la T de Student con valor alfa de 0,05 es decir, que el nivel de confianza en el que se trabajó fue del 95%.

Tabulaciones: se empleó tablas, gráficos y demás material necesario para una adecuada revisión del tema.

Resultados

El número total de pacientes estudiados fue 34, de los cuales 14 utilizaron heparina sódica (grupo A) y 14 utilizaron nadroparina cálcica (grupo B); la edad de presentación más frecuente por sexo fue en varones entre los 50 y 59 años con el 23,5% y en

mujeres fue entre los 70 y 79 años con el 14,7%; los factores de riesgo que presentaron los pacientes fueron: alcohol 8,8%; tabaco 20,58%; hipertensión arterial 52,9%; diabetes II 29,4%; índice de masa corporal mayor de veinticinco 23,5%; sedentarismo 85,2%; dislipidemia 85,3%.

Tabla 1
Distribución según sexo y edad

| Años | Sexo | | Total |
|-------|-----------|----------|-------|
| | Masculino | Femenino | |
| 30-39 | 1 | 0 | 1 |
| 40-49 | 2 | 2 | 4 |
| 50-59 | 8 | 0 | 8 |
| 60-69 | 7 | 1 | 8 |
| 70-79 | 6 | 5 | 11 |
| >79 | 0 | 2 | 3 |
| TOTAL | 24 | 10 | 34 |

Fuente: Dpto. de estadística del HLV.
Elaborado por el autor.

Gráfico 1

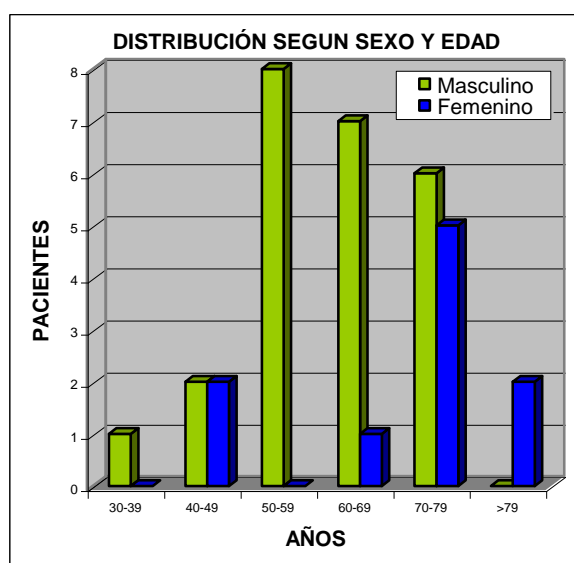
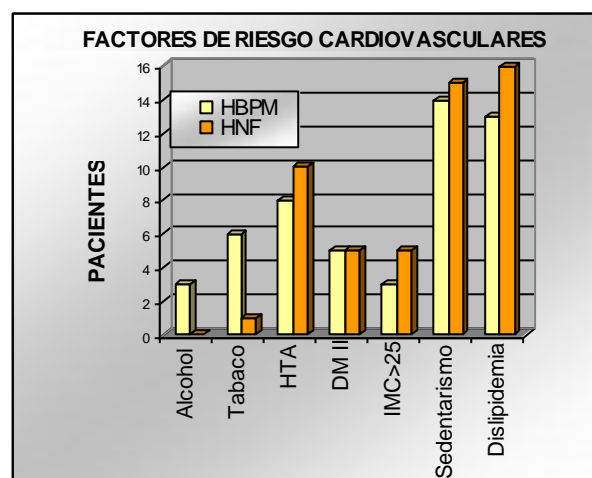


Tabla 2
Factores de riesgo cardiovasculares

| | HBPM | HNF | Total |
|--------------|------|-----|-------|
| ALCOHOL | 3 | 0 | 3 |
| TABACO | 6 | 1 | 7 |
| HTA | 8 | 10 | 18 |
| DM II | 5 | 5 | 10 |
| IMC>25 | 3 | 5 | 8 |
| SEDENTARISMO | 14 | 15 | 29 |
| DISLIPIDEMIA | 13 | 16 | 29 |

Fuente: Dpto. de estadística del HLV.
Elaborado por el autor.

Gráfico 2



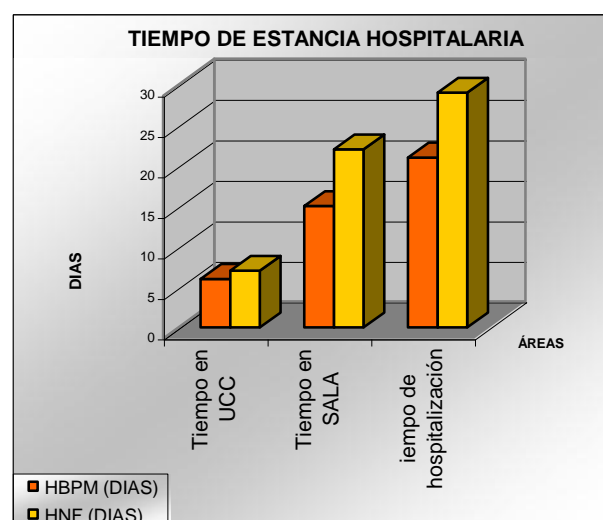
El tiempo de estancia hospitalaria en el grupo A fue 29,35 días (error típico de 4,39), siendo en UCC 7,29 días y en sala 22,06 días; en el grupo B la estancia hospitalaria fue de 21,24 días (error típico 3,53), en UCC 6,24 días y en sala 15 días. ($p=0,160$)

Tabla 3
Tiempo de estancia hospitalaria

| | HBPM (días) | HNF (días) |
|---------------------------|-------------|------------|
| TIEMPO EN UCC | 6 | 7 |
| TIEMPO EN SALA | 15 | 22 |
| TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN | 21 | 29 |

Fuente: Dpto. de estadística del HLV.
Elaborado por el autor.

Gráfico 3



Un paciente (2,9%) falleció en el grupo A; ninguno

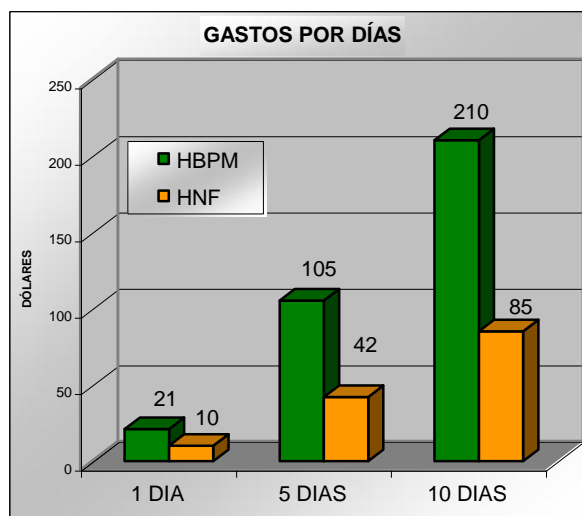
en el grupo B; los gastos en el grupo A, a los 5 días fue de 42 dólares y en el grupo B 105 dólares.

Tabla 4
GASTOS

| | HBPM | HNF |
|---------|------|-----|
| 1 DIA | 21 | 10 |
| 5 DIAS | 105 | 42 |
| 10 DIAS | 210 | 85 |

Fuente: Dpto. de estadística del HL.V.
Elaborado por el autor.

Gráfico 4



En cuanto a complicaciones, el grupo A presentó sangrados graves 2,9% (1), anginas recurrentes 11,76% (4), infarto recurrente 2,9% (1), trombocitopenia 2,9% (1); siendo más frecuentes los sangrados graves a los 4 días, las anginas recurrentes a los 2 días, infarto recurrente a los 23 días y la trombocitopenia a los 5 días.

El grupo B presentó sangrados leves en el 8,8% (3), angina recurrente 14,7% (5), infarto recurrente 2,9% (1); siendo más frecuentes los sangrados leves a los 4 días, la angina recurrente a los 2 días y a los 10 días, el infarto recurrente a los 11 días.

Tabla 5

Complicaciones por el uso de heparinas

| | HBPM | HNF |
|--------------------|------|-----|
| SANGRADOS LEVES | 3 | 0 |
| SANGRADOS GRAVES | 0 | 1 |
| ANGINA RECURRENTE | 5 | 4 |
| INFARTO RECURRENTE | 1 | 1 |
| PLAQUETOPENIA | 0 | 1 |
| REACCIÓN ALÉRGICA | 0 | 0 |

Fuente: Dpto. de estadística del HL.V.
Elaborado por el autor.

Gráfico 5

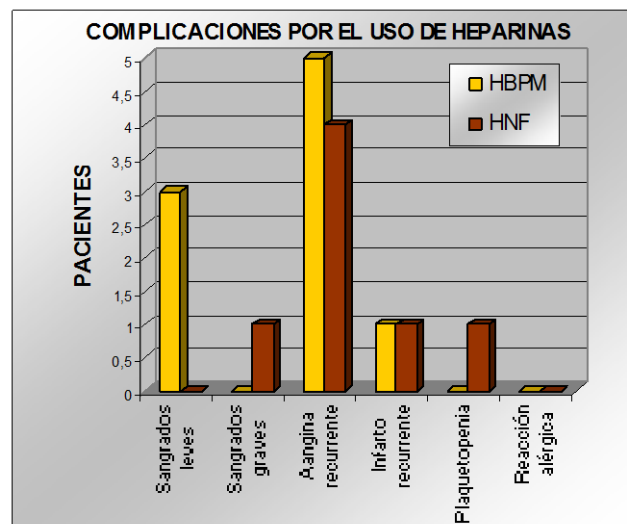
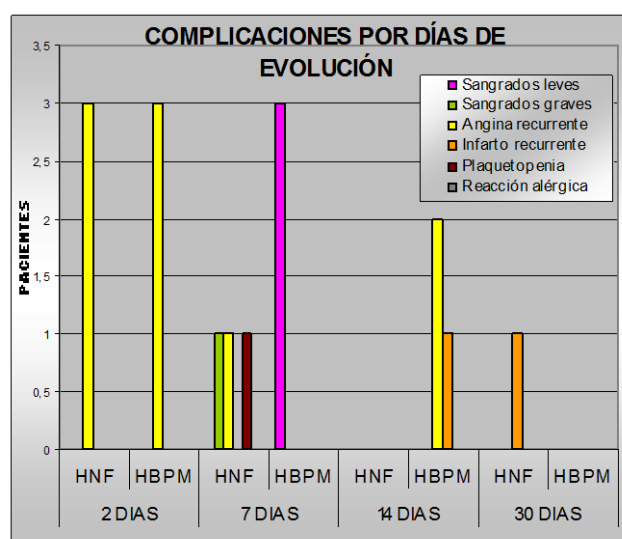


Tabla 6
Complicaciones por días de evolución

| | 2 DÍAS | | 7 DIAS | | 14 DIAS | | 30 DIAS | |
|--------------------|--------|------|--------|------|---------|------|---------|------|
| | HNF | HBPM | HNF | HBPM | HNF | HBPM | HNF | HBPM |
| SANGRADOS LEVES | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SANGRADOS GRAVES | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ANGINA RECURRENTE | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| INFARTO RECURRENTE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| PLAQUETOPENIA | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| REACCIÓN ALÉRGICA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Fuente: Dpto. de estadística del HL.V.
Elaborado por el autor.

Gráfico 6



Análisis y discusión

En cuanto a complicaciones, encontramos que la heparina no fraccionada (heparina sódica) se relaciona con trombocitopenia en un 2,9%, dato que se relaciona con resultados de otros estudios que dan a la trombocitopenia por heparina un 2,7%, presentándose a partir del quinto día^{4,52}, como ocurrió en este estudio.

En cuanto a anginas recurrentes se presentó más por el uso de heparinas de bajo peso (nadroparina cálcica), con un 14,7% vs al 11,76% presentándose a los dos y a los diez días; en el estudio FRAXIS⁴ las anginas recurrentes también se presentaron por el uso de heparinas de bajo peso a los 6 días siendo un poco menor posteriormente; Gurfinkel¹⁷ muestra en cambio que las heparinas de bajo peso se relacionan muchos menos con las anginas recurrentes que las heparinas no fraccionadas⁴⁶.

Con respecto a los infartos recurrentes, ambos grupos presentaron el mismo porcentaje de recurrencias pero con resultados fatales para el grupo de las heparinas no fraccionadas; el estudio FRAXIS⁴ y de Gurfinkel¹⁷ muestran también resultados parecidos entre heparinas.

Las alergias no se presentaron en los dos grupos. Los sangrados graves se presentó solo en el grupo de las heparinas no fraccionadas con 2,9%, mientras que los estudios FRAXIS⁴, muestra resultados parecidos entre heparinas; el estudio de Gurfinkel¹⁷ muestra resultados en contra de las heparinas no fraccionadas. Los sangrados leves en

cambio, fueron más frecuentes en el grupo de las heparinas de bajo peso, con 8,8% mientras que en el grupo de las heparinas no fraccionadas no se reportó ningún caso, lo que concuerda con el estudio FRAXIS⁴ y no con el estudio de Gurfinkel¹⁷.

La hospitalización en el grupo de las heparinas no fraccionadas fue mayor que en el grupo de las heparinas de bajo peso, 29,35 días vs. 21,24 días, datos no significativos ($p=0,160$), lo que concuerda con datos encontrados²⁷ en los cuales no hay diferencias significativas en los días de hospitalización entre heparina sódica y nadroparina cálcica.

En cuanto a costos, se encontró que la terapéutica con nadroparina cálcica es dos veces más costosa que con heparina sódica, tomando en cuenta sólo los fármacos y los exámenes de tiempos por laboratorio, lo que concuerda con otros estudios analizados⁴⁰.

Estos datos encontrados fueron relacionados con estudios que comparan a las heparinas no fraccionadas o heparina sódica con las heparinas fraccionadas o de bajo peso, como la nadroparina cálcica; ya que estudios con otro tipo de heparina de bajo peso, como la enoxaparina muestran mayor beneficio con ella que con la heparina sódica. Según un metanálisis²⁷, la enoxaparina es la única heparina de bajo peso molecular que es superior a la heparina sódica, mientras que la nadroparina y la dalteparina son igual de eficaces y con mayor costo económico que las heparinas no fraccionadas.

Conclusiones

Los resultados del estudio realizado indican una absoluta paridad entre las dos estrategias terapéuticas. No surge una superioridad de la nadroparina cálcica (fraxiparina) sobre la heparina sódica en ninguna de las alternativas planteadas. La única diferencia radica en los costos, ya que la terapia con nadroparina cálcica es dos veces más costosa que la terapia con heparina sódica, comprobando así la hipótesis de este estudio.

Recomendaciones

- Se necesita realizar un estudio comparativo entre heparinas de bajo peso molecular.

- Realizar estudios con mayor número de pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Aggarwal A, Whitaker D, et al: Attenuation of platelet reactivity by enoxaparin compared with unfractionated heparin in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1559-1563, 2004.
2. Antman EM: Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 94: 911-921, 1996.
3. Antman EM: The re-emergence of anticoagulation in coronary disease. *EHJ Suppl* 6: b2-b8, 2004.
4. Bazzino O: Tratamiento antitrombótico en la angina inestable y el infarto no Q; Primer congreso virtual de cardiología; segunda parte: estudio FRAXIS, 1999.
5. Bhatt D, Roe M, et al: Utilization of early invasive management strategies for high risk patients with non ST segment elevation acute coronary syndrome: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA* 292: 2096-2104, 2004.
6. Bhatt D, Topol E: Tratamiento antiplaquetario y anticoagulante en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. *Clínicas Norteamericanas* 1: 167-179, 2000.
7. Blazing M, de Lemong J, et al: Safety and efficacy of enoxaparin vs. unfractionated heparin in patients with non ST segment elevations acute coronary syndrome who receive tirofiban and aspirin: Randomized controlled trial, *JAMA* 292: 55-64, 2004.
8. Cohen M, Adams PC, et al: Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and no Q wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial. *Circulation* 89: 81-88, 1994.
9. Conn's: Current Therapy. Acute Myocardial Infarction 338-348, 2001.
10. Diagnóstico Clínico y Tratamiento: Cardiopatía Coronaria. Ed Manual Modemo, México 216-234, 1986.
11. Estudio ESSENCE: www.cardioatrio.com
12. Formulación química de la heparina: Microsoft Internet Explorer: 1997.
13. Framing during Instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 347: 561-568, 1996.
14. Fundación de Santa Fe de Bogotá: Heparinas en SCA; Microsoft Internet Explorer; Adcmedicus, 2001.
15. García Barreto, García Fernández, García Pérez, Concepción Milián, Peix González: Diagnóstico preclínico de la aterosclerosis: Función endotelial. *Rev Cub Med* 42 (1): 58-63, 2003.
16. Glukman TJ, Sachdev M, et al: A simplified Approach to the management of non ST segments elevations Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 293: 349-357, 2005
17. Gurfinkel EP, Manos EJ, et al: Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 26: 313-318, 1995.
18. Harrison: Avances en enfermedades cardiovasculares: La Heparina de bajo peso molecular y los SCA sin elevación del segmento ST. McGraw Hill; España Cap25:166-179, 2003.
19. Harrison: Avances en enfermedades cardiovasculares: Utilidad y relación coste eficacia de las HBPM para el tratamiento de la TVP. McGraw Hill, España Cap89: 596- 602, 2003.
20. Harrison: Principios de Medicina Interna: Cardiopatía Isquémica. 15ª ed, McGraw Hill 1643-1660, 2003.
21. Kakka VV, Cohen AT, et al: Low molecular weight versus standard heparin for preventios of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 341: 259-265, 1993.
22. Kay R, Wong KS, et al: Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemia stroke. *N Engl J Med* 333: 1588-1593, 1995.
23. Klein W, Buchwald A, et al: Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the mangement of unstable coronary disease: Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 96: 61-68, 1997.
24. Koopman MMW, Prandoni P, et al: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administrated in the hospital as compared at home. *N Engl J Med* 334: 682-687, 1996.
25. Leizorovics A, Haugh MC, et al: Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 305: 913-920, 1992.
26. Lopez Sendon J: Coronary reperfusion in the clinical settings: antithrombotic support to thrombolysis in the coronary care unit. *EHJ Suppl* 3: c55- c61, 2001.
27. Magee KD, Sevcik W y col: Heparinas de bajo peso molecular versus heparina no fraccionada para los síndromes coronarios agudos; meta-análisis 2002: esta revisión debe citarse como: Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Heparinas de bajo peso molecular versus heparina no fraccionada para los síndromes coronarios agudos. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software

28. Medicina de Urgencias: Guías Diagnóstico y Protocolos de Actuación: Cardiopatía Isquémica. 2ª ed, Harcourt Brace de España Cap15-16: 179-197, 2002.
29. Melandri G, Semprini F, et al: Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (pamaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol* 72: 450-454, 1993.
30. Neri S, Modesti PA, et al: Randomised comparison of subcutaneous heparin, intravenous heparin, intravenous heparin, and aspirin in unstable angina. *Lancet* 345: 1201-1204, 1995.
31. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, et al: Low molecular weight heparin versus atandard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta analysis. *Lancet* 340: 152-156, 1992.
32. Oler A, Whooley MA, et al: Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infraction and death in patients with instable angina: a meta análisis. *JAMA* 276: 811-815, 1996.
33. Pedrosa A: Las HBPM son el tratamiento de primera línea en tromboembolismo. Microsoft Internet Explorer.
34. Petersen J, Mahaffey K, et al: Efficacy and bleeding complications Among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombotic therapy in non ST segment elevations acute coronary syndrome: A systematic overview. *JAMA* 292: 89-96, 2004.
35. Prandoni P, Lensing AWA, et al: Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 339: 441-445, 1992.
36. Prasad A Mathew V, et al: Current management of non ST segment elevation acute coronary syndrome: reconciling the results of randomized controlled trials. *Eur Heart Journal* 24: 1544-1543, 2003.
37. Rocha H, Santos H, Santos P, Fernández P: Tratamiento anticoagulante. *Medicine* 8 (53): 2832-2843, 2001.
38. Samanta MM, Bara L, et al: Mechanisms for the antitrombotic activity in man of low molecular weight heparin (LMWHs). *Haemostasis* 24: 105-117, 1994.
39. Speranza D: HBPM en el tratamiento del SCA. *Rev Costarricense Cardiología, San José* 1 (1), sep 1999.
40. Spyropoulos A, Forst F, et al: Cost and clinical outcome associated with low molecular weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long term oral anticoagulant therapy. *Chest* 125: 1642-1650, 2004.
41. Stellbrink C, Nixdorff, et al: Safety and efficacy of enoxaparine compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for preventions of thromboembolic complication in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation in cardioversion using enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 109: 997-1003, 2004.
42. SYNERGY trial investigators: Enoxaparin vs unfractionated heparin in high risk patient with non ST elevation acute coronary syndrome managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 292: 45-54, 2004.
43. The RISC group: Risk of myocardial infraction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 336: 827-830, 1990.
44. The thrombolysis in myocardial infraction (TIMI) 11B trial investigators. Dose ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 29: 1474-1482, 1997.
45. Theroux P, Ouimed, et al: Aspirin, heparin, or both to treta acute unstable angina. *N Engl J Med* 319: 1105-1111, 1998.
46. Theroux P, Waters D, et al: Reactivations of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 327: 141-145, 1992.
47. Tratamiento antitrombótico. Microsoft Internet Explorer, 1996.
48. Tratamiento de los SCA: Microsoft Internet Explorer, Nov 2001.
49. Viles Gonzalez Fuster, et al: Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life threatening consequences. *Eur Heart J* 25: 1197- 1207, 2004.
50. Wallentin L, Bergstrand L, et al: Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplase) for improvement of coronary artery potency in acute myocardial infractions – the ASSENT plus study. *Eur Heart J* 24: 897-908, 2003.
51. Wallentin L: HBPM en la inestabilización de la arteriopatía coronaria: estudio multicéntrico aleatorio FRISC II. *Lancet* 35(6): 367-313, 1999.
52. Warkentin TE, Levine MN, et al: Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weiht heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330-1335, 1995.
53. Washington: Manual de Terapéutica: Cardiopatía Isquémica. Serie Manuales Espirales. 10ª ed, Ed MASSON 91-101.
54. Wong GC: Use of low molecular weight heparins in the management of acute coronary síndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA* 289: 331-342, 2003.

Dr. Julio César Matute Miranda

***Correos electrónicos: juesque@hotmail.com
juesque@gmail.com ; juesque24@yahoo.com
Teléfonos: 593-04-2241534; 093061959
Fecha de presentación: 7 de septiembre de 2005***

***Fecha de publicación: 20 de abril de 2006
Traducido por: Srta. Brenda Gilbert, estudiante
de X ciclo, carrera de Medicina.***



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL